

## 2025年食管癌免疫治疗研究前沿与临床转化： 基于动态生物标志物的全程分层与联合策略优化

陈瑞平, 曾博\*

中山大学附属第一医院 胸外科, 广东 广州 510080

**【摘要】** 食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 是食管癌中常见的病理类型, 以其高度侵袭性、显著的肿瘤异质性和不良预后为临床特征。随着免疫检查点抑制剂循证证据的不断积累, 截至 2025 年, ESCC 的研究重心已从既往免疫治疗可行性的验证, 系统转向人群精准筛选、治疗时序优化及联合治疗策略的机制性迭代, 旨在实现疗效提升与毒性管理之间的最佳平衡。本文系统梳理了近期食管癌 (尤其是 ESCC) 综合治疗领域的四大关键进展。首先, 动态生物标志物的引入推动了治疗策略从“静态分层”向“自适应管理”的跃迁。循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 凭借其对分子响应的实时监测能力, 成为预测病理完全缓解及支持器官保留策略决策的重要工具; 外泌体程序性死亡受体配体 1 (exosomal programmed death-ligand 1, ExoPD-L1) 作为免疫微环境的动态指标, 则为评估免疫耐药提供了新的视角。其次, 围手术期治疗模式持续优化, “去放疗”趋势下的新辅助免疫联合化学治疗与保留放射治疗但进行剂量优化的新辅助免疫联合化疗, 在安全性与局部控制之间达成新的平衡, 推动治疗路径向多元化发展。再次, 在晚期一线治疗中, 策略已由“单免疫联合”演进为“双重靶向”协同模式, 双特异性抗体 [如靶向程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)/细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4、PD-1/血管内皮生长因子] 及新型免疫检查点抑制剂 [如靶向 T 细胞免疫球蛋白和 ITIM 结构域蛋白 (T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)] 通过空间协同效应与机制互补, 逐步突破传统治疗的疗效瓶颈。最后, 后线治疗格局因抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 的快速进展而发生重塑, 新一代 ADC 在部分突破人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 等靶点表达限制的基础上, 利用“旁观者效应”及其与免疫治疗的协同作用, 为应对获得性耐药提供了新策略。综上, 当前食管癌的治疗体系正迈入以生物标志物为导向、机制互补为驱动的精准确医学新阶段。未来研究应聚焦于诊疗流程的规范化整合与真实世界验证, 以实现患者生存获益的最大化。

**【关键词】** 食管鳞状细胞癌; 免疫治疗; 循环肿瘤 DNA; 围手术期治疗; 双特异性抗体; 抗体偶联药物

### Immunotherapy for esophageal cancer in 2025: dynamic biomarker-driven stratification and optimization of combinatorial strategies

Chen Ruiping, Zeng Bo\*

Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

\*Corresponding author: Zeng Bo, E-mail: zengb7@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is a common histological subtype of esophageal cancer, clinically characterized by high aggressiveness, significant tumor heterogeneity, and poor prognosis. With the accumulating evidence for immune checkpoint inhibitors (ICIs), by 2025, the therapeutic focus in ESCC has systematically shifted from verifying the feasibility of immunotherapy to precise patient screening, optimization of treatment timing, and mechanistic iteration of combinatorial strategies. The ultimate

\* 通信作者: 曾博, E-mail: zengb7@mail.sysu.edu.cn

goal is to achieve an optimal balance between enhanced efficacy and toxicity management. This article systematically summarizes four key advances in the comprehensive treatment of esophageal cancer (particularly ESCC). First, the introduction of dynamic biomarkers has driven a paradigm shift from static stratification to adaptive management. Circulating tumor DNA (ctDNA), with its capacity for real-time monitoring of molecular response, has emerged as a critical tool for predicting pathological complete response (pCR) and supporting decision-making in organ preservation strategies. Meanwhile, exosomal programmed death-ligand 1 (ExoPD-L1), serving as a dynamic indicator of the immune microenvironment, offers novel perspectives for assessing immune resistance. Second, perioperative treatment models continue to evolve. Neoadjuvant immunochemotherapy (nICT), reflecting a “radiotherapy-sparing” trend, and neoadjuvant chemoradiotherapy plus immunotherapy (nICRT) with optimized dosing, have achieved a new equilibrium between safety and local control, promoting the diversification of therapeutic pathways. Third, in the advanced first-line setting, strategies have evolved from “single-agent immunotherapy combinations” to “dual-targeting” synergistic models. Bispecific antibodies [e.g., targeting programmed death-1 (PD-1)/cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4), PD-1/vascular endothelial growth factor (VEGF)] and novel checkpoint inhibitors [e.g., anti-T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT)] are progressively breaking through efficacy bottlenecks via spatial synergy and mechanistic complementarity. Finally, the landscape of later-line treatment is being reshaped by rapid advancements in antibody-drug conjugates (ADCs). New-generation ADCs, partially overcoming limitations related to target expression [such as human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)], provide novel strategies for managing acquired resistance by leveraging the “bystander effect” and synergy with immunotherapy. In summary, the current treatment paradigm for esophageal cancer is entering a new era of precision medicine driven by biomarker guidance and mechanistic complementarity. Future research should focus on the standardized integration of diagnostic and therapeutic workflows and real-world validation to maximize patient survival benefits.

**【Key words】** Esophageal squamous cell carcinoma; Immunotherapy; Circulating tumor DNA; Perioperative treatment; Bispecific antibodies; Antibody-drug conjugates

食管癌在全球恶性肿瘤疾病负担中占据重要比重,在中国尤其高发,其发病率和死亡率分别位居全球第6位和第4位<sup>[1-3]</sup>。其中,食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)占亚洲病例的85%,以侵袭性强、预后差著称,5年生存率长期徘徊在15%~25%<sup>[1-3]</sup>。食管癌在临床上常呈进展迅速、复发风险较高且可干预时间窗相对有限等特征,因此其综合治疗策略应以风险分层为基础,并强调贯穿诊疗全流程的规范化管理。近年来,免疫检查点抑制剂(immunologic checkpoint inhibitor, ICI)的循证证据持续积累,已明确可改善晚期一线治疗结局,并逐步扩展至围手术期治疗及根治性放化疗相关策略体系。至2025年,研究重点由免疫治疗的可行性与适用性验证,转向人群选择、治疗时序与联合治疗方案的精准优化,同时关注在疗效提升与治疗相关毒性控制之间实现更佳的风险获益平衡,并提高其在真实世界场景中的可推广性与可持续性。

## 1 动态生物标志物推动治疗从“静态分层”走向“自适应决策”

### 1.1 循环肿瘤DNA在新辅助治疗中的双重价值:早期疗效预测与器官保留决策

在食管癌及食管胃结合部腺癌的综合治疗中,新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NAT)虽已确立为标准方案,但传统影像学评估常受限于组织炎症干扰及滞后效应,难以精准界定残留病灶。循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)凭借短半衰期与高特异性,正逐步重构NAT的疗效评估体系,特别是在早期响应预测与器官保留决策中展现出关键价值。

与基线水平的静态评估相比,治疗期间ctDNA的动力学变化对病理完全缓解(pathological complete response, pCR)具有更优的预测效能。Guo等<sup>[4]</sup>在ESCC免疫联合化学治疗(简称化疗)的研究中发现,单纯基线ctDNA状态与疗效的关联有

限,但治疗期间 ctDNA 的清除与肿瘤消退率及临床完全缓解 (clinical complete response, cCR) 高度相关,且优于肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 的预测效能。这一发现强调了分子响应早于影像学改变的特性。Hu 等<sup>[5]</sup>的研究进一步夯实了这一结论,他们通过回顾性与前瞻性队列分析发现,新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 后达到 ctDNA 阴性的患者表现出良好的化疗反应,而 ctDNA 水平的上升或持续阳性则明确指向肿瘤进展或耐药。同样,针对晚期食管胃结合部腺癌的研究也指出,如果在免疫联合化疗初期 ctDNA 未能显著下降,患者的生存期将显著缩短<sup>[6]</sup>。这提示我们,ctDNA 的早期动力学改变不仅反映了肿瘤对药物的敏感性,更是一种能够早于影像学数周识别治疗无效人群的生物标志物,从而为及时调整治疗方案(如更换药物或提前手术)提供了分子依据,避免无效治疗带来的时间与毒性成本。

尽管应用前景广阔,检测敏感度不足仍是制约 ctDNA 临床转化的瓶颈。Liu 等<sup>[7]</sup>在 preSINO 试验中,针对 ESCC 对 3 种主流 ctDNA 检测技术路线进行了头对头比较,包括肿瘤知情个性化定制 (tumor-informed personalized assay) panel、肿瘤知情 (tumor-informed) 固定化 panel (基于肿瘤组织检测)、肿瘤未知 (tumor-naive) 固定化 panel (不依赖肿瘤组织检测信息)。在基线时,肿瘤知情个性化定制 panel 的 ctDNA 阳性检出率高于其他 2 种方法 (99.2% 比 91.2% 比 61.6%,  $P < 0.001$ ); 其在识别新辅助放化疗 (neoadjuvant chemoradiotherapy, nCRT) 后残留病灶的敏感度高达 72.7%, 同样优于其他 2 种方法 (72.7% 比 25.0% 比 42.0%,  $P < 0.05$ )。此外,将该个性化 ctDNA 检测与临床反应评估结合后,预测非 pCR 的敏感度从 78.4%~80.7% 提升至 92.0%~93.2% ( $P < 0.05$ )。这一结果表明,通过个性化定制方案克服 ESCC 高肿瘤异质性的干扰,可降低假阴性率,从而提升 ctDNA 作为疗效预测工具的可靠性。

NAT 后的最终目标是实现 pCR, 这不仅意味着生存获益,更为部分患者提供了观察等待或器官保留手术的可能性。而目前的难点在于,如何在术前准确识别真正的 pCR 患者。Shen 等<sup>[8]</sup>的荟萃分析显示,NAT 后 ctDNA 阳性的食管癌患者,实现 pCR 的概率更低 ( $OR = 0.26, 95\% CI 0.09 \sim 0.73$ ), 且无进展生存 (progress free survival, PFS) 期 ( $HR =$

$3.81, 95\% CI 2.19 \sim 6.64$ ) 和总生存 (overall survival, OS) 期 ( $HR = 3.00, 95\% CI 1.64 \sim 5.50$ ) 均较短,这使得 ctDNA 成为区分真假 cCR 的关键指标。更具临床指导意义的是,Wu 等<sup>[9]</sup>关于根治性放化疗的序列监测研究发现,治疗后维持 ctDNA 清除状态者无一例复发,而复发病例均在临床进展前出现 ctDNA 返阳。这一发现为非手术管理提供了重要的安全保障:对于 NAT 后影像学评估为 cCR 且 ctDNA 持续阴性的患者,可能适合推迟手术,采用密切随访的器官保留策略;反之,若 ctDNA 持续阳性,即便影像学显示肿瘤缩小,也应果断进行根治性手术或挽救性治疗。Fang 等<sup>[10]</sup>的研究亦指出,术前血浆 ctDNA 检测与原发 ESCC 肿瘤组织样本的突变检测高度一致 (91.11%,  $P = 0.62$ ), 并明确了术后 ctDNA 阳性作为独立预后预测因子的地位,进一步佐证了其辅助手术决策的价值。

本质上,ctDNA 的价值正从单纯的预后提示转向全流程管理的依据。术前 ctDNA 快速清除提示 pCR 可能,为探索降阶梯治疗(如降低化疗强度)提供了理论基础;而持续阳性则提示生物学耐药,需强化局部控制或辅助治疗。随着检测技术的迭代及干预性临床试验数据的积累,ctDNA 有望成为筛选免手术人群的关键生物标志物。

## 1.2 外泌体程序性死亡受体配体 1 与免疫微环境动态:肿瘤-宿主对话的实时读数及其决策价值

作为肿瘤与宿主免疫系统交互的关键介质,外泌体程序性死亡受体配体 1 (exosomal programmed death-ligand 1, ExoPD-L1) 在食管癌免疫微环境重塑中的机制于近期得到深入解析。区别于组织程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的静态表达,循环 ExoPD-L1 作为反映肿瘤免疫逃逸状态的动态液体活检标志物,在 ESCC 的诊疗中展现出独特的应用潜力。

最新研究阐明了 ExoPD-L1 介导免疫抑制的具体路径。Li 等<sup>[11]</sup>证实,ESCC 细胞分泌的富含 PD-L1 的小细胞外囊泡 (small extracellular vesicle PD-L1, sEV-PD-L1) 是诱导外周及肿瘤微环境中 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗竭的核心驱动力。sEV-PD-L1 通过结合 T 细胞表面的程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1), 显著抑制了 CD8<sup>+</sup> T 细胞的增殖能力及其分泌  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和颗粒酶 B (granzyme B, GZMB) 的功能,从而重塑促

肿瘤的免疫抑制微环境。此外, Wang 等<sup>[12]</sup>揭示了其上游调控机制, 研究发现非编码 RNA circNF1 敲低后, 诱导共培养 T 细胞分泌更多 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 GZMB, 而 circNF1 过度表达则导致这些细胞毒性相关分子水平降低, circNF1 可通过磷酸化信号转导和转录活化因子 (signal transduction and transcription activating factor, STAT)3 及泛素特异性蛋白酶 7 (ubiquitin-specific protease 7, USP7) 的双重途径上调 PD-L1 水平, 进而促进 ESCC 的免疫逃逸。这表明 ExoPD-L1 不仅是免疫检查点的物理载体, 更是肿瘤细胞内部向微环境传递指令的“信使”。

在临床决策层面, ExoPD-L1 水平与 ICI 耐药性的相关性日益明确。作为一种“实时读数”, 其动态变化能比传统影像学更早甄别免疫治疗的获益群体<sup>[13]</sup>。体内实验显示, 靶向阻断 sEV-PD-L1 可有效恢复 CD8<sup>+</sup> T 细胞的杀伤活性并抑制肿瘤生长, 提示 ExoPD-L1 不仅是预后分层的生物标志物, 更是克服免疫治疗耐药的潜在干预靶点<sup>[11]</sup>。因此, 将 ExoPD-L1 纳入新辅助或辅助治疗的监测体系, 有助于临床实时评估肿瘤-宿主的免疫对话状态, 从而优化治疗策略。

## 2 围手术期治疗模式的重塑: “去放疗”与“加放疗”的博弈

### 2.1 “去放疗”模式的确立: 免疫联合化疗的安全性与适用人群

尽管 nCRT 长期以来被视为局部进展期 ESCC 的标准治疗方案, 但其临床应用仍受限于双重瓶颈: 一方面, 放射治疗 (简称放疗) 虽然显著降低了局部复发率, 但对远处转移的控制有限, 数据显示 70%~80% 的术后复发表现为远处转移<sup>[14]</sup>; 另一方面, 放射性损伤导致的组织纤维化增加了手术难度及术后并发症风险。在此背景下, 随着 ICI 的介入, 新辅助免疫联合化疗 (neoadjuvant Immunotherapy, nICT) 作为一种“去放疗”策略, 正逐渐展现出重塑一线治疗格局的潜力。

2025 年多项大样本及前瞻性研究证实, nICT 在维持病理疗效的同时, 显著提升了手术安全性与全身控制效果。Guo 等<sup>[15]</sup>在 *JAMA Surgery* 发表的多中心回顾性研究指出, 虽然 nCRT 在局部肿瘤降期 (如 pCR 率) 方面具有传统优势, 但 nICT 通过增强全身系统性免疫应答, 在长期生存 (如 OS)

获益上表现出与 nCRT 相当甚至更优的趋势, 特别是对于存在微转移风险的患者, nICT 可能通过消除潜在的远处微小病灶而使患者获益。

在手术操作层面, “去放疗”带来的获益更为直观。来自 REVO 随机对照试验的数据显示, nICT 组的 pCR 率为 32.7%, 与 nCRT 组的 34.6% 相比 ( $RR=0.94, 90\%CI 0.60\sim 1.49$ ), 达到了非劣效性<sup>[16]</sup>。Yang 等<sup>[17]</sup>的倾向性评分匹配研究 (对比 NICE 方案与 CROSS 方案) 发现, nICT 组的 pCR 率虽然略低于历史数据中的 nCRT 组 (20.9% 比 25.4%,  $P=0.314$ ), 但其主要病理缓解 (major pathological response, MPR) 率超过 50%, 且在淋巴结清扫方面展现出独特优势。该研究揭示了一个关键的手术学现象: nCRT 引起的组织纤维化和粘连增加了淋巴结清扫的难度, 甚至导致部分淋巴结萎缩而难以检出; 相比之下, 接受 nICT 的患者术中组织粘连较轻, 清扫的淋巴结数量多于接受 nCRT 的患者 ( $P<0.001$ ), 这有助于更精确的病理分期并可能转化为生存获益<sup>[17]</sup>。

在安全性方面, Shao 等<sup>[18]</sup>的研究证实, “去放疗”策略规避了放射性肺炎、吻合口漏等致死性并发症, 未增加围手术期风险。此外, 对于高龄或心肺功能储备较差、无法耐受放疗毒性的患者, nICT 提供了一种更为温和且高效的“去放疗”选择<sup>[19]</sup>。

综上所述, 2025 年的循证医学证据表明, nICT 已不再仅仅是放化疗的备选, 而是正在确立为一种独立的标准治疗模式。其通过“去放疗”避免了局部治疗的过度毒性, 利用免疫治疗的全身效应弥补了单纯化疗的不足, 特别适用于对远处转移控制要求较高或手术风险较高的局部晚期 ESCC 患者。

### 2.2 “全联合”模式的回归: 放疗在免疫时代的不可替代性与高 pCR 率

尽管 nICT 凭借较低的毒性反应在近年来备受推崇, 但在追求 pCR 这一与长期生存高度相关的替代终点上, 单纯“去放疗”策略似乎触及了疗效天花板。2025 年的研究趋势表明, 围手术期治疗策略正从单一的“减法”转向机制导向的“优化”。在此背景下, 放疗不再仅被视为局部的细胞毒性手段, 而是作为关键的“免疫佐剂”回归临床视野<sup>[20]</sup>。Liu 等<sup>[21]</sup>指出, 放疗诱导的免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD) 能够释放肿瘤相关抗原 (tumor-associated antigen, TAA), 将免疫排斥型的“冷”肿

瘤微环境重塑为利于T细胞浸润的“热”环境,这种“原位疫苗”效应是单纯免疫联合化疗难以替代的。

传统的放化疗联合免疫治疗往往受限于严重的毒性,但2025年的临床探索已从“做加法”转向“剂量优化”。最新的STIMULATION-01 II期临床试验采用低剂量放疗(low-dose radiation therapy, LDRT)联合替雷利珠单抗及化疗,结果显示8 Gy/4f分割模式下的pCR率高达70%,优于4 Gy/2f分割模式(10%, $P=0.011$ ),较6 Gy/3f分割模式下的pCR率(50%)也呈现更高的趋势( $P=0.371$ ),且未明显增加毒性<sup>[22]</sup>。这证实了特定剂量的放疗能与免疫治疗产生最佳协同效应,发挥“原位疫苗”功能。此外,对于潜在或临界可切除的局部晚期ESCC,放疗的局部控制优势更是不可或缺。Ren等<sup>[23]</sup>的ROICE试验中期分析显示,采用免疫调节放疗+免疫联合化疗方案作为转化治疗,在意向治疗人群中实现了84.0%的客观缓解率(objective response rate, ORR),手术队列的R0切除率高达91.3%。该研究表明,保留放疗的“全联合”模式在解决复杂局部病灶方面具有独特的优势,且通过剂量优化可将围手术期风险控制可在可接受范围内。

因此,围手术期治疗不应是简单的“去放疗”,而应是对放疗角色的精准重塑。通过引入免疫调节剂量的放疗,新一代“全联合”模式正在以更高的pCR率和可控的安全性,确立其在局部晚期,特别是肿瘤负荷较重患者中不可撼动的地位。

### 3 晚期一线治疗格局的突破:从“单免疫联合”到“双重靶向”的机制迭代

#### 3.1 双特异性抗体的“桥接”优势:超越简单的“1+1”

晚期ESCC的一线免疫治疗正经历从“单免疫联合化疗”向“双免疫联合”或“双特异性抗体”的结构性升级。双特异性抗体是一种能够同时结合2个不同抗原或表位的人工改造抗体。通过同时靶向2个免疫检查点分子,在单一药物架构内实现双重信号阻断,为克服抗PD-1抗体单药耐药提供了创新解决方案。不同于传统的抗PD-1与抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4, CTLA-4)抗体联用,双特异性抗体通过单分子结构同时阻断2条通路,展现出独特的空间立体效应与更优的毒性谱。例如,靶向PD-1/CTLA-4的双特异性抗体(如

卡度尼利单抗)在晚期ESCC一线治疗中显示出显著的生存获益,其独特的反式结合机制能优先富集于肿瘤微环境中的高密度抗原区域,在保留CTLA-4外周免疫耐受功能的同时,精准激活肿瘤内的浸润淋巴细胞<sup>[24]</sup>。此外,靶向PD-1/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的双特异性抗体(如依沃西单抗)则代表了另一种免疫+抗血管生成的协同模式。研究表明,VEGF的阻断不仅能“饿死”肿瘤,还能通过血管正常化促进T细胞浸润,克服免疫排斥型肿瘤的微环境障碍<sup>[25]</sup>。这种“一药双靶”的策略正在逐步挑战传统免疫联合化疗的一线地位,特别是对于那些无法耐受强效化疗的患者,该策略提供了“去化疗”的可能性。

#### 3.2 新型检查点的突围:T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白开启“后PD-1时代”

T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域蛋白(T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains, TIGIT)作为继PD-1/PD-L1之后的关键共抑制受体,其在食管癌微环境中的高表达及与PD-1的共表达特征,构成了双重免疫阻断的生物学基础。2025年的临床研究证实,TIGIT在食管癌肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)中高表达且常与PD-1共表达,介导了深度的免疫逃逸<sup>[26]</sup>。抗TIGIT抗体与抗PD-1抗体联用的协同机制主要涉及恢复自然杀伤细胞与CD8<sup>+</sup>T细胞的杀伤功能,但其疗效会受到Fc段设计的显著影响。

Fc静默型抗体(如Domvanalimab)通过消除Fc段的效应功能,避免了抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)对调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的非特异性清除,从而在增强效应T细胞杀伤力的同时维持了免疫稳态。临床数据显示,Domvanalimab联合赛帕利单抗及化疗在胃癌、食管胃结合部癌及食管癌一线治疗中实现了显著的生存获益(中位OS期近27个月),且未增加额外的免疫毒性<sup>[27]</sup>。与之相对的是,保留Fc效应功能的策略(如替雷利尤单抗),尽管旨在通过ADCC清除肿瘤内Tregs,但在SKYSCRAPER-08等III期试验中,其未能显著改善PD-L1低表达或阴性人群的预后,提示过度的免疫调节可能适得其反<sup>[28]</sup>。这提示未来的一线治疗策略需根据PD-

L1 表达丰度及抗体 Fc 特性进行精准分层, 以实现“双免疫+化疗”的最佳治疗指数。

#### 4 耐药后线治疗与新机制: 抗体偶联药物的崛起

尽管免疫联合化疗已确立为晚期 ESCC 的一线标准方案, 但获得性耐药仍是临床难以回避的瓶颈。对于经免疫治疗失败的患者, 二线治疗长期处于无药可选的困境, ORR 普遍不足 10%。在此背景下, 抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate, ADC) 凭借抗体介导的精准递送与细胞毒性载荷的“旁观者效应”, 正在重塑后线治疗格局, 推动食管癌治疗从传统的“系统性化疗”向“精准靶向-免疫协同”模式演进。

##### 4.1 从人表皮生长因子受体 2 到“泛靶点”: 突破组织学亚型与抗原丰度的双重壁垒

ADC 通过将高活性的细胞毒性药物靶向递送至肿瘤细胞内部或微环境中, 能够提供与既往免疫治疗或化疗机制截然不同的杀伤路径, 尤其适用于克服免疫耐药。2025 年以来的多项研究显示, ADC 研发已不再局限于人表皮生长因子受体 (human epidermal growth factor receptor, HER)2 高表达肿瘤, 而是全面迈向“泛靶点”与“低表达获益”的新阶段, 显著拓展了食管癌等难治性实体瘤的治疗窗口。

首先, 针对传统靶点的再挖掘实现了表达丰度的突破。新型 ADC 凭借高药物抗体比 (drug-to-antibody ratio, DAR) 及可裂解连接子的“旁观者效应”, 有效攻克了靶点低表达的异质性难题。例如, 靶向 Claudin18.2 (CLDN18.2) 的 ADC IB1343 用于食管胃结合部腺癌的 I 期研究结果显示, 其独特的 Fc 静默设计配合高效拓扑异构酶抑制剂载荷, 即便是在 CLDN18.2 中低表达人群中亦能诱导深度缓解, 在一定程度上打破了传统靶向治疗对高丰度抗原的绝对依赖<sup>[29]</sup>。

其次, 新型泛癌种靶点的挖掘跨越了组织学亚型的限制。B7-H3 是一种在 ESCC 及多种实体瘤中广泛过表达的免疫检查点分子, 靶向 B7-H3 的 ADC YL201 在 I 期临床试验中显示出广谱抗肿瘤潜力。得益于肿瘤微环境激活连接子 (tumor microenvironment activable linker, TMALIN) 技术, YL201 实现了载荷在胞外微环境与胞内容酶体的双重释放, 在小细胞肺癌及鼻咽癌等多个瘤种中

均观察到客观缓解, 且疗效呈现出不完全依赖 B7-H3 表达水平的特征<sup>[30-31]</sup>。此外, 滋养层细胞表面抗原 2 (trophoblast cell-surface antigen 2, Trop-2) 和细胞黏附分子 Nectin-4 等靶点在 ESCC 中的高阳性率及其与不良预后的相关性也得到病理学证实, 为戈沙妥珠单抗等药物在免疫耐药后的应用提供了坚实的生物学依据<sup>[32]</sup>。

最后, 双特异性 ADC 的出现引领了“双靶点协同”的治疗新方向。在全球首个针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) × HER3 双特异性 ADC (BL-B01D1) 的 Ib 期试验中, BL-B01D1 通过同时阻断 EGFR 与 HER3 信号通路并递送拓扑异构酶 I 抑制剂, 在经免疫治疗失败的转移性 ESCC 患者中取得了突破性疗效, 接受 2.5 mg/kg (第 1、8 天静脉输注, 每 3 周 1 次) 治疗患者的中位 PFS 期为 5.0 个月 (95%CI 4.0~6.7 个月), 中位 OS 期为 8.3 个月 (95%CI 5.6 个月~未达到), 且耐受性良好<sup>[33]</sup>。ADC 正从单一的 HER2 靶向工具演变为覆盖 Trop-2、B7-H3、CLDN18.2 及双靶点的多元矩阵。这些新型药物正在逐步改变“高表达才有效”的传统认知, 并跨越组织类型的限制, 为“后免疫时代”的食管癌临床决策提供了更为丰富且精准的治疗路径。

##### 4.2 机制耦合: ADC 与免疫治疗的协同增效

ADC 的价值不仅在于单药疗效的突破, 更在于其作为免疫增敏剂的潜力。研究证实, ADC 释放的高效细胞毒性载荷在直接杀伤肿瘤细胞的同时, 可诱导强烈的免疫原性细胞死亡 (immunogenic cell death, ICD), 释放肿瘤新抗原并招募 T 细胞浸润, 将被免疫抑制的“冷”肿瘤转化为免疫浸润活跃的“热”肿瘤。这种机制为“ADC+肿瘤免疫治疗”联合策略提供了坚实的生物学基础<sup>[34]</sup>。

首先, ADC 通过“旁观者效应”克服肿瘤异质性, 增强免疫杀伤的广度。其次, 特定靶点的 ADC 具有独特的免疫调节功能, 如靶向 B7-H3 或 Nectin-4 的 ADC 除递送毒性外, 还可阻断免疫抑制信号<sup>[32]</sup>。最后, 双特异性 ADC (如 BL-B01D1) 在联合治疗中展现出更高的协同潜力。研究表明, 该药物不仅能通过双重阻断 EGFR 与 HER3 信号通路并递送细胞毒性载荷抑制肿瘤增殖, 其保留的 Fc 段功能还可介导 ADCC, 有望与免疫治疗形成互补<sup>[33]</sup>。初步临床数据显示, ADC 与抗 PD-1 抗体联合使用, 治疗晚期 ESCC 的 ORR 达到 65.9%

(95% CI 49.4%~79.9%), 疾病控制率为 85.4% (95% CI 70.8%~94.4%), 中位 PFS 期和 OS 期未达到<sup>[35]</sup>, 这一结果提示 ADC 联合免疫治疗有望突破单药治疗瓶颈, 为晚期食管癌患者带来更持久的生存获益。

## 5 未来展望

过去数年, 免疫治疗的引入从根本上重塑了 ESCC 的综合治疗格局。从晚期一线标准的“免疫+化疗”确立, 到围手术期“去放疗”策略(nICT)与“优化放疗”模式(nICRT)的博弈, 2025 年的多项关键研究已将食管癌诊疗推向了“机制驱动、分层施治”的新阶段。无论是 nICT 在系统性控制与手术安全性上的优势, 还是双特异性抗体(如靶向 PD-1/CTLA-4、PD-1/VEGF)及新型检查点 TIGIT 在晚期治疗中的突围, 均标志着食管癌治疗已突破单纯细胞毒性药物的瓶颈, 迈入“双重靶向、协同增效”的时代。

然而, 机遇与挑战并存。尽管 nICT 在 pCR 率上的表现令人鼓舞, 但其长期生存获益仍需成熟随访数据的确证, 特别是对于“去放疗”后局部复发风险的远期控制, 仍是确立其标准治疗地位的关键考量。而随着治疗手段的丰富, “做加法”已非唯一路径, 未来的核心议题将转向“基于生物标志物的加减法决策”。ctDNA 动态清零与 ExoPD-L1 监测的临床效能提示我们, 对于分子响应良好的患者, 探索免手术(观察等待)或降阶梯治疗将是提升生活质量的重要方向; 而对于分子残留病灶或耐药人群, 如何利用 ADC 的“旁观者效应”或新型双特异性抗体进行挽救性治疗, 则需要更多前瞻性研究来优化序贯策略。

此外, 深入解析肿瘤微环境的动态演变机制仍是精准治疗的基石。从 ExoPD-L1 介导的 T 细胞耗竭到 TIGIT/CD155 通路的代偿性激活, 单一靶点的阻断往往难以维持持久疗效。未来的研究需致力于构建多维度的预测模型, 整合基因组学、免疫微环境特征及液态活检数据, 以实现从通用型治疗向个体化精准治疗的跨越。

综上所述, 食管癌免疫治疗的终极目标不仅是追求更高的 ORR, 更在于通过全流程的精细化管理, 为每一位患者定制风险-获益比最优的治疗路径。随着基础转化研究与临床实践的深度融合, 我们有理由期待, 未来的食管癌治疗将不再是简

单的方案叠加, 而是基于分子特征与实时响应的动态调控, 从而为患者带来更长久的生存获益与更优的生存质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**人工智能使用声明** 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

## 参考文献

- [1] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] HE Y, LI D, SHAN B, et al. Incidence and mortality of esophagus cancer in China, 2008-2012 [J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(3): 426-434.
- [4] GUO Y, QU W, LIU Y, et al. Circulating Tumor DNA Dynamic Changes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Receiving Immunochemotherapy [J]. Thorac Cancer, 2025, 16(9): e70084.
- [5] HU Q, KIMURA Y, IKEDA S, et al. Circulating tumor DNA monitoring detects minimal residual disease and predicts outcomes in patients with esophageal adenocarcinoma or squamous cell carcinoma after esophagectomy[J]. BJC Rep, 2025, 3(1): 52.
- [6] TOUGERON D, LOUVET C, DESRAMÉ J, et al. Circulating tumor DNA strongly predicts efficacy of chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors in patients with advanced gastro-esophageal adenocarcinoma [J]. Commun Med (Lond), 2025, 5(1): 136.
- [7] LIU Z, WANG G, YANG Y, et al. ctDNA detects residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy and guides adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(9): 102334.
- [8] SHEN T, LI T, CAO Y, et al. Circulating tumor DNA as a biomarker for progression and survival in esophageal cancer after neoadjuvant therapy and esophagectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Surg, 2025, 111(11): 8515-8522.
- [9] WU A, MOLENA D, KU G, et al. Feasibility of Serial Tumor-Informed ctDNA Testing to Assess Response to Chemoradiation in Esophageal Cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2025, 123(Suppl 1): abstr3565.

- [10] FANG C, WEN J, WU J, et al. Circulating tumor DNA as a marker of molecular residual disease in resected esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Biomed*, 2025, 6(1): 65.
- [11] LI Z, ZHANG X, QI Y, et al. Esophageal squamous cell carcinoma derived sEV-PDL1 exhausts CD8<sup>+</sup>T cells to promote immunosuppression [J]. *Mol Immunol*, 2025, 178: 12-19.
- [12] WANG C, JU C, DU D, et al. CircNF1 modulates the progression and immune evasion of esophageal squamous cell carcinoma through dual regulation of PD-L1 [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 30(1): 37.
- [13] KIELBOWSKI K, PLEWA P, SZULC J, et al. Extracellular Vesicles and PD-L1-A Review of Complex Immunoregulatory Properties and Clinical Importance [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(6): 1356.
- [14] LI C, HAN Y, ZHAO S, et al. Preoperative pembrolizumab (anti-PD-1 antibody) combined with chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1/2 trial (PALACE-2) [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 386.
- [15] GUO X, CHEN C, ZHAO J, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy vs Chemoimmunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *JAMA Surg*, 2025, 160(5): 565-574.
- [16] WANG P, CHEN Y, WANG F, et al. Camrelizumab plus chemotherapy versus chemoradiotherapy as neoadjuvant therapy for resectable esophageal squamous cell carcinoma: Phase 2 randomized trial (REVO) [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 9676.
- [17] YANG Y, YUAN C, LI B, et al. Neoadjuvant Immuno-Chemotherapy Versus Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Locally Advanced Oesophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2025, 67(10): ezaf302.
- [18] SHAO K, DU Y, XU L, et al. Outcomes of neoadjuvant immunochemotherapy and neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Surgery*, 2025, 183: 109383.
- [19] ZHANG Z, LUO T, YAN M, et al. Voxel-level radiomics and deep learning for predicting pathologic complete response in esophageal squamous cell carcinoma after neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(3): e011149.
- [20] DARRAGH LB, KARAM SD. Radiation as an immune modulator: mechanisms and implications for combination with immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2026, 26(4): 270-284.
- [21] LIU G, SU Y, HE Y, et al. In-Depth Analysis of the Necessity and Optimization Strategies for Adjuvant Radiotherapy Following Neoadjuvant Immunotherapy in the New Era of Esophageal Cancer Treatment [J]. *Cancer Innov*, 2025, 4(3): e70010.
- [22] YUAN Y, XUE J, LI X, et al. Low-dose radiotherapy followed by chemoimmunotherapy in neoadjuvant treatment of locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: A phase II STIMULATION-01 clinical trial [J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(suppl 4): abstr348.
- [23] REN W, SUN W, WU C, et al. Interim analysis of immunomodulatory low-dose radiotherapy plus chemoimmunotherapy as conversion therapy for locally advanced potentially/borderline resectable esophageal squamous cell carcinoma (ROICE trial): A phase II single-arm study [J]. *J Clin Oncol*, 2026, 44(suppl 4): abstr412.
- [24] QU W, GAO J, ZHANG B, et al. Cadonilimab combined with taxane and cisplatin as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: an open-label, multicenter phase II trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(10): e012869.
- [25] LAI H, QI L, LIN Z, et al. The multidimensional regulatory network of the PD-1/PD-L1 axis in the esophageal squamous cell carcinoma microenvironment: Implications for novel combination therapies and precision immunotherapy (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2026, 55(1): 16.
- [26] CHUANG CH, GUO JC, KATO K, et al. Exploring novel immunotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma: Is targeting TIGIT an answer? [J]. *Esophagus*, 2025, 22(2): 139-147.
- [27] JANJIGIAN YY, OH DY, PELSTER M, et al. Domvanalimab and zimberelimab in advanced gastric, gastroesophageal junction or esophageal cancer: a phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(12): 4274-4280.
- [28] SUN JM, CHAO Y, KIM SB, et al. First-line tiragolumab plus atezolizumab and chemotherapy in patients with previously untreated, locally advanced unresectable or metastatic oesophageal cancer (MORPHEUS-EC): a randomised, open-label, phase 1b/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2026, 27(1): 90-102.
- [29] LIU J, YANG J, SUN Y, et al. CLDN18.2-targeting antibody-drug conjugate IBI343 in advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: a phase 1 trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(9): 3028-3036.
- [30] MA Y, YANG Y, HUANG Y, et al. A B7H3-targeting

- antibody–drug conjugate in advanced solid tumors: a phase 1/1b trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31 (6): 1949–1957.
- [31] MIELCARSKA S, KOT A, DAWIDOWICZ M, et al. B7–H3 in Cancer Immunotherapy–Prospects and Challenges: A Review of the Literature [J]. *Cells*, 2025, 14 (15): 1209.
- [32] YAO Z, WEI G, SONG P, et al. Trop2, Nectin–4, and PD–L1 expression profiles in esophageal squamous cell carcinoma: Implications for combined immunotherapy and ADC targeted therapies[J]. *Pathol Res Pract*, 2025, 271: 156032.
- [33] LIU C, LIU D, JI Y, et al. A bispecific antibody–drug conjugate targeting EGFR and HER3 in metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(10): 3485–3491.
- [34] YIN L, ZHOU S, ZHANG H, et al. Reprogramming the tumor microenvironment: synergistic mechanisms of antibody–drug conjugates and immune checkpoint inhibitors[J]. *Antib Ther*, 2025, 8(3): 262–274.
- [35] JIANG H, HUANG M, WAN L, et al. Efficacy and safety of LM–302 (anti–claudin 18.2 ADC) in combination with anti–PD–1 therapy for advanced gastric, gastroesophageal junction cancer and esophageal adenocarcinoma: Early–phase study results[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(suppl 16): abstr4039.

收稿日期:2026–03–13